

ANEXO III

Ficha técnica o resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

Nota: Esta Ficha Técnica, etiquetado y prospectos es la versión válida en el momento de la decisión de la Comisión.

Después de la decisión de la Comisión las autoridades competentes del Estado Miembro junto con el Estado Miembro de referencia actualizarán la información del producto según se requiera. Por lo tanto, esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto pueden no representar necesariamente el texto actual.

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tazocin y nombres asociados (véase Anexo I) 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión

Tazocin y nombres asociados (véase Anexo I) 4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene piperacilina (como sal sódica) equivalente a 2 g y tazobactam (como sal sódica) equivalente a 0,25 g.

Cada vial de Tazocin 2 g/0,25 g contiene 5,58 mmol (128 mg) de sodio.

Cada vial contiene piperacilina (como sal sódica) equivalente a 4 g y tazobactam (como sal sódica) equivalente a 0,5 g.

Cada vial de Tazocin 4 g/0,5 g contiene 11,16 mmol (256 mg) de sodio.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tazocin está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de más de 2 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.1):

Adultos y adolescentes

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada al respirador
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que cursa en asociación o se sospeche que esté asociada a alguna de las infecciones descritas anteriormente.

Tazocin podrá ser utilizado en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intraabdominales complicadas

Tazocin podrá ser utilizado en el manejo de niños neutropénicos con fiebre que se sospeche que se deba a una infección bacteriana.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis y frecuencia de administración de Tazocin, depende de la gravedad, de la localización de la infección y de los patógenos esperados.

Pacientes adultos y adolescentes

Infecciones

La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 8 horas.

Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen podrá aplicarse también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.

La tabla siguiente resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para los pacientes adultos y adolescentes, por indicación o enfermedad.

Frecuencia de tratamiento	Tazocin 4 g/0,5 g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
	Infecciones intraabdominales complicadas
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Tazocin (dosis recomendada)
> 40	No es necesario ajustar la dosis
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 8 horas
< 20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina/tazobactam después de cada periodo de diálisis, dado que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Dosis en pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina por encima de 40 ml/min.

Población pediátrica (2-12 años de edad)

Infecciones

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis por peso corporal en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad, por indicación o enfermedad:

Dosis por peso y frecuencia de tratamiento	Indicación/enfermedad
80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 6 horas	Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a infecciones bacterianas *
100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*

*No exceder el máximo de 4 g/0,5 g por dosis a lo largo de 30 minutos.

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Tazocin (dosis recomendada)
>50	No es necesario ajustar la dosis
≤50	70 mg de piperacilina/8,75 mg de tazobactam/kg cada 8 horas

A los niños en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina/5 mg de tazobactam/kg después de cada periodo de diálisis.

Uso en niños menores de 2 años

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tazocin en niños de 0 a 2 años.

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento, para la mayoría de las indicaciones, oscila entre 5-14 días. Sin embargo la duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección, del patógeno/s y de la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

Vía de administración

Tazocin 2g/0,25g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

Tazocin 4g/0,5g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro antibacteriano penicilínico o a alguno de los excipientes.

Antecedentes de reacciones alérgicas agudas graves a cualquier otro principio activo betalactámico (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar una penicilina semi-sintética de amplio espectro, basándose en factores como la severidad de la infección y la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Antes de iniciar el tratamiento con Tazocin, se debe efectuar una cuidadosa investigación sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, otros betalactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos) y otros alérgenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides [incluido el shock]) en pacientes en tratamiento con penicilinas, lo que incluye piperacilina/tazobactam. Estas reacciones tienen más probabilidades de aparecer en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad precisan la suspensión del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por una diarrea grave y persistente, que puede resultar potencialmente mortal. La aparición de los síntomas de colitis pseudomembranosa se puede producir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos debe interrumpirse Tazocin.

El tratamiento con Tazocin puede dar lugar a la aparición de microorganismos resistentes, que podrían provocar sobreinfecciones.

Se han producido manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. Estas reacciones se han asociado, en algunas ocasiones, a alteraciones de las pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y son más probables en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones hemorrágicas, debe retirarse el antibiótico e instaurarse un tratamiento apropiado.

Se puede producir leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; en consecuencia, se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Al igual que sucede con otras penicilinas, cuando se administran dosis altas, pueden aparecer complicaciones neurológicas manifestadas por convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Cada vial de Tazocin 2 g/0,25 g contiene 5,58 mmol (128 mg) de sodio y cada vial de Tazocin 4 g/0,5 g contiene 11,16 mmol (256 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas con control de sodio.

Se puede producir hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de potasio o en los que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir las concentraciones de potasio; sería recomendable realizar determinaciones periódicas de electrolitos a estos pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relajantes musculares no despolarizantes

En su administración concomitante con vecuronio, la piperacilina ha sido relacionada con la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido a sus mecanismos de acción similares, es previsible que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se pueda prolongar en presencia de piperacilina.

Anticoagulantes orales

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras sustancias que puedan afectar al sistema de coagulación sanguínea, incluida la función trombocítica, se deben realizar pruebas de coagulación adecuadas con mayor frecuencia y vigilarse periódicamente.

Metotrexato

La piperacilina puede reducir la eliminación de metotrexato; por ello, se deben controlar los niveles séricos de metotrexato para evitar la toxicidad del fármaco.

Probenecid

Como con otras penicilinas, la administración simultánea de probenecid y piperacilina/tazobactam prolonga la semivida y reduce el aclaramiento renal de la piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de ambos fármacos no se ven afectadas.

Aminoglucósidos

La piperacilina, bien sola o con tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de la tobramicina en sujetos con una función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de la piperacilina, el tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vio alterada significativamente por la administración de tobramicina.

Se ha demostrado la inactivación de tobramicina y gentamicina por piperacilina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Para obtener información relacionada con la administración de piperacilina/tazobactam con aminoglucósidos, ver secciones 6.2 y 6.6.

Vancomicina

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio

Como con otras penicilinas, los métodos no enzimáticos de medición de la glucosuria pueden producir resultados falsos positivos. En consecuencia, durante el tratamiento con Tazocin se requieren métodos enzimáticos de medición de la glucosuria.

Diversos métodos químicos de determinación de la proteinuria pueden dar lugar a resultados falsos positivos. La determinación de la proteinuria con tiras reactivas no se ve afectada.

La prueba de Coombs directa podría ser positiva.

Las pruebas de enzimoimmunoanálisis (EIA) de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad podría dar lugar a resultados falsos positivos en los pacientes tratados con Tazocin. Se han notificado reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranos no provenientes de *Aspergillus* y la prueba de EIA de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad.

Los resultados positivos de los métodos que se han enumerado en pacientes tratados con Tazocin deben confirmarse con otros métodos diagnósticos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Tazocin en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, pero no teratogenicidad, con dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, p.e: si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto.

Lactancia

La piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Solamente se debe tratar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y para el niño.

Fertilidad

Un estudio de fertilidad realizado en ratas no mostró ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de tazobactam o de la combinación piperacilina / tazobactam (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 100) son diarrea, vómitos, náuseas y erupción cutánea.

En la tabla siguiente, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y término preferido de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clase de órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras (<1/10.000)
Infecciones e infestaciones		sobreinfección por cándida		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	anemia, anemia hemolítica, púrpura, epistaxis, prolongación del tiempo de hemorragia, eosinofilia	agranulocitosis, pancitopenia, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, prolongación del tiempo de protrombina, prueba de Coombs directa positiva, trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad	reacción anafiláctica/ anafilactoide (incluido el shock)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				hipopotasemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, disminución de las proteínas totales en sangre
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, insomnio		
Trastornos vasculares		hipotensión, tromboflebitis, flebitis	rubefacción	
Trastornos gastrointestinales	diarrea, vómitos, náuseas	ictericia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia	colitis pseudo-membranosa, dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la aspartato-aminotransferasa	hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gammaglutamiltransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, incluido el exantema maculopapular	urticaria, prurito	eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia	

Trastornos renales y urinarios		aumento de la creatinina en sangre	insuficiencia renal, nefritis tubulointerstitial	aumento de la urea en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos	

El tratamiento con piperacilina se ha asociado a un aumento de la fiebre y las erupciones cutáneas en pacientes con fibrosis quística.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis poscomercialización con piperacilina/tazobactam. La mayoría de las reacciones adversas presentadas, como náuseas, vómitos y diarrea, también se han notificado con la dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía intravenosa dosis más altas de las recomendadas (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con piperacilina/tazobactam. No se conoce ningún antídoto específico.

Deberá administrarse el tratamiento de soporte y sintomático acorde con el estado clínico del paciente.

Las concentraciones excesivas de piperacilina o tazobactam en sangre se pueden reducir mediante hemodiálisis (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos, uso sistémico, Combinaciones de penicilinas, incl.. inhibidores de beta-lactamasa, código ATC: J01C R05

Mecanismo de acción

La piperacilina es una penicilina semisintética de amplio espectro, que ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos.

Tazobactam, un beta-lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas beta-lactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo beta-lactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de la piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas que han adquirido resistencia a la piperacilina sola.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

El tiempo en el que se sobrepasan los valores de concentración mínima inhibitoria ($T > CMI$) se considera el principal determinante farmacodinámico de la eficacia de la piperacilina.

Mecanismo de resistencia

Los dos mecanismos principales de resistencia a piperacilina/tazobactam son:

- Inactivación del componente piperacilina por aquellas betalactamasas que no son inhibidas por el tazobactam: beta-lactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el tazobactam no confiere protección contra las beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), lo que produce una reducción de la afinidad de la piperacilina por objetivo la diana molecular de la bacteria.

Por otra parte, las alteraciones de la permeabilidad de la pared bacteriana, así como la expresión de bombas de eflujo de multirresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Puntos de corte

Puntos de corte clínicos de la CMI según el EUCAST para piperacilina/tazobactam (02-12-2009, v 1). Para fines de ensayo de sensibilidad, la concentración de tazobactam se ha fijado en 4 mg/l

Patógeno	Puntos de corte relacionados con la especie ($S \leq / R >$)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Anaerobios Gram-negativos y Gram-positivos	8/16
Puntos de corte no relacionados con la especie	4/16

La sensibilidad de los *streptococci* se deduce de la sensibilidad a la penicilina.

La sensibilidad de los *staphylococci* se deduce de la sensibilidad a la oxacilina.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Debe solicitarse asesoramiento a los expertos, según se precise, en caso de que la prevalencia local de la resistencia sea de tal magnitud que resulte cuestionable la utilidad del agente en, al menos, ciertos tipos de infecciones.

Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam
ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , sensibles a la meticilina [‡] <i>Staphylococcus</i> spp., negativos a la coagulasa, sensibles a la meticilina <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci del grupo B</i>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos</u> <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u> <i>Bacteroides fragilis</i> , grupo <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,†} <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> , grupo <u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.

MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INHERENTE
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
Otros micoroorganismos
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural. ⁺ Especies en las que se han observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea. [£] Todos los stafilococos meticilin-resistentes son resistentes a piperacilina / tazobactam

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de piperacilina y tazobactam tras la administración de 4 g/0,5 g a lo largo de 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 µg/ml y 34 µg/ml, respectivamente.

Distribución

Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. La unión a las proteínas de la piperacilina y el tazobactam no se vea afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a las proteínas del metabolito del tazobactam es insignificante.

Piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones tisulares medias corresponden generalmente al 50%-100% de las plasmáticas. Como en el caso de otras penicilinas, la distribución en el líquido cefalorraquídeo es escasa en las personas sin inflamación de las meninges.

Biotransformación

La piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. El tazobactam se metaboliza en un único metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación

La piperacilina y el tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular.

La piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina el 68% de la dosis administrada. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal: el 80% de la dosis aparece en forma de fármaco sin modificar y el resto en forma del metabolito único. La piperacilina, el tazobactam y la desetilpiperacilina también se eliminan por la bilis.

Tras la administración de dosis únicas o repetidas de piperacilina/tazobactam a sujetos sanos, la semivida plasmática de la piperacilina y del tazobactam se halló comprendida entre 0,7 y 1,2 horas, sin que se viera afectada por la dosis o por la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de la piperacilina y del tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos de la farmacocinética de la piperacilina debidos al tazobactam. La piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento del tazobactam.

Poblaciones especiales

La semivida de la piperacilina y del tazobactam aumenta en aproximadamente un 25% y un 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos.

La semivida de la piperacilina y del tazobactam aumenta con la disminución del aclaramiento de creatinina. El incremento de la semivida es de dos y cuatro veces para piperacilina y tazobactam, respectivamente, con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min en comparación con pacientes con una función renal normal.

La hemodiálisis elimina entre el 30% y el 50% de piperacilina/tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de tazobactam eliminada en forma de su metabolito. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6% y el 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con eliminación de hasta el 18% de la dosis de tazobactam en forma de su metabolito.

Población pediátrica

En un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento estimado en pacientes con una edad entre 9 meses y 12 años fue comparable al de los adultos, con un valor poblacional medio (error estándar) de 5,64 (0,34) ml/min/kg. El aclaramiento de la piperacilina estimado es del 80% de este valor en pacientes pediátricos de 2-9 meses de edad. El valor poblacional medio (error estándar) del volumen de distribución de la piperacilina es de 0,243 (0,011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada

La semivida media de la piperacilina y del tazobactam fue un 32% y un 55% mayor, respectivamente, en sujetos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. Esta diferencia podría deberse a variaciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad.

Raza

No se observaron diferencias en la farmacocinética de la piperacilina y del tazobactam entre los voluntarios sanos asiáticos (n = 9) y los de raza blanca (n = 9) que recibieron dosis únicas de 4 g/0,5 g.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos según estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con piperacilina/tazobactam.

Un estudio de fertilidad y de reproducción general tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam en ratas, reportó una disminución en el tamaño de la camada y un aumento de los fetos con retraso de osificación y variaciones de las costillas, junto con aparición de toxicidad materna. La fertilidad de la generación F1 y el desarrollo embrionario de la generación F2 no se alteraron.

Un estudio de teratogenicidad en ratas y ratones, tras la administración intravenosa de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam, mostró una ligera reducción en el peso fetal a dosis maternas tóxicas pero no mostró efectos teratógenos.

El desarrollo peri / postnatal se vio alterado (disminución del peso fetal, aumento de la mortalidad de las crías, aumento de nacidos muertos) junto con aparición de toxicidad materna tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina / tazobactam en la rata.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato disódico (EDTA)
Ácido cítrico monohidrato

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

Siempre que se utilice Tazocin simultáneamente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), los fármacos deberán administrarse por separado. La mezcla de antibióticos betalactámicos con aminoglucósidos *in vitro* puede dar lugar a una inactivación sustancial del aminoglucósido.

Tazocin no debe mezclarse con otras sustancias en una jeringa o frasco para perfusión, ya que no se ha establecido su compatibilidad.

Por causas de inestabilidad química, Tazocin no debe utilizarse con soluciones que solamente contengan bicarbonato sódico.

Tazocin no debe añadirse a hemoderivados o a hidrolizados de albúmina.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años

Solución reconstituida en el vial

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un máximo de 24 horas a 25°C y durante 48 horas si se conserva en nevera entre 2°C y 8°C, cuando se reconstituye con uno de los disolventes compatibles para reconstitución (ver sección 6.6).

Solución diluida para perfusión

Después de la reconstitución, se ha demostrado estabilidad química y física en uso de la solución diluida para perfusión durante 24 horas a 25°C y durante 48 horas si se conserva en nevera entre 2°C y 8°C, cuando se reconstituye con uno de los disolventes compatibles para dilución posterior de la solución reconstituida, en los volúmenes de dilución que se sugieren (ver sección 6.6).

Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones reconstituidas y diluidas se deben utilizar inmediatamente. Si no se usan de inmediato, las condiciones y tiempos en uso serán responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberían sobrepasar las 12 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución y dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir: No conservar a temperatura superior a 25°C

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I de 30 ml con tapón de goma bromobutílica y cápsula levadiza.

Vial de vidrio de tipo I de 70 ml con tapón de goma bromobutílica y cápsula levadiza.

Tamaños de envases: 1, 5, 10, 12 ó 25 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución y la dilución deben efectuarse en condiciones asépticas. Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambio de color. Solamente se debe utilizar la solución si es transparente y está exenta de partículas.

Vía intravenosa

Debe reconstituirse cada vial con el volumen de disolvente que se muestra en la tabla siguiente, mediante el uso de uno de los disolventes compatibles para reconstitución. Agitar con movimientos rotatorios hasta que se disuelva. Si se agita de manera constante, se suele reconstituir en un plazo de 5 a 10 minutos (véanse los detalles de manipulación más adelante).

Contenido del vial	Volumen de disolvente* que debe añadirse al vial
2 g / 0,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam)	20 ml

* Disolventes compatibles para reconstitución:

- Solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml)
- Agua estéril para preparaciones inyectables⁽¹⁾
- Glucosa al 5%

⁽¹⁾ El volumen máximo recomendado de agua estéril para preparaciones inyectables por dosis es de 50 ml.

Las soluciones reconstituidas se deben extraer del vial con una jeringa. Después de la reconstitución del modo indicado, el contenido del vial extraído con una jeringa proporcionará la cantidad nominal de piperacilina y tazobactam.

Las soluciones reconstituidas pueden diluirse posteriormente hasta el volumen deseado (por ejemplo, de 50 ml a 150 ml) con uno de los siguientes disolventes compatibles:

- Solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml)
- Glucosa al 5%
- Dextrano al 6% en cloruro sódico al 0,9%
- Ringer lactato inyectable (solución de lactato sódico compuesta)
- Solución de Hartmann
- Ringer acetato
- Ringer acetato/malato

Coadministración con aminoglucósidos

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por los antibióticos betalactámicos, se recomienda administrar por separado Tazocin y el aminoglucósido. Si está indicado el tratamiento concomitante con aminoglucósidos, Tazocin y el aminoglucósido deben reconstituirse y diluirse por separado.

En las circunstancias en las que se recomienda la coadministración, Tazocin solamente es compatible para la coadministración simultánea mediante un equipo en Y para perfusión con los siguientes aminoglucósidos y en las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	Dosis de Tazocin	Volumen de disolvente de Tazocin (ml)	Intervalo de concentración del aminoglucósido* (mg/ml)	Disolventes aceptables
Amikacina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%
Gentamicina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%

* La dosis del aminoglucósido debe basarse en el peso del paciente, el estado de la infección (grave o potencialmente mortal) y la función renal (aclaramiento de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de Tazocin con otros aminoglucósidos. Solamente se ha demostrado que son compatibles para la coadministración a través de un equipo en Y para perfusión, amikacina y gentamicina a los intervalos de concentración y con los disolventes indicados, con las dosis de Tazocin que se enumeran en la tabla anterior. La coadministración simultánea a través de un equipo en Y de una manera distinta de la señalada podría provocar la inactivación del aminoglucósido por Tazocin.

Para las incompatibilidades, ver sección 6.2.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para un solo uso únicamente. Desechar cualquier solución no utilizada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA DE CARTÓN Y VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tazocin y nombres asociados (véase Anexo I) 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión

Tazocin y nombres asociados (véase Anexo I) 4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión

Piperacilina / tazobactam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene: 2 g de piperacilina (como sal sódica) y 0,25 g de tazobactam (como sal sódica).

Cada vial contiene: 4 g de piperacilina (como sal sódica) y 0,5 g de tazobactam (como sal sódica).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Edetato disódico (EDTA) y ácido cítrico monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial con polvo para solución para perfusión.

5 × 1 vial con polvo para solución para perfusión.

10 × 1 vial con polvo para solución para perfusión.

12 × 1 vial con polvo para solución para perfusión.

25 × 1 vial con polvo para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de su reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Viales no abiertos: No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<teléfono>

<fax>

<e-mail>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

[Para completar a nivel nacional]

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Tazocin
2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión
Tazocin
4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión
Piperacilina / tazobactam

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es TAZOCIN y para qué se utiliza
2. Antes de usar TAZOCIN
3. Cómo usar TAZOCIN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TAZOCIN
6. Información adicional

1. QUÉ ES TAZOCIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

La piperacilina pertenece al grupo de medicamentos llamado “antibióticos penicínicos de amplio espectro” y puede destruir muchos tipos de bacterias. Tazobactam puede evitar que algunas bacterias resistentes sobrevivan a los efectos de la piperacilina. De esta forma, al administrar juntos piperacilina y tazobactam, se destruyen más tipos de bacterias.

TAZOCIN se utiliza en adultos y adolescentes para tratar infecciones bacterianas, como las que afectan al aparato respiratorio inferior (pulmones), aparato urinario (riñones y vejiga), abdomen, piel o sangre. TAZOCIN se puede utilizar para tratar infecciones bacterianas con recuentos bajos de glóbulos blancos (menor resistencia a las infecciones).

TAZOCIN se utiliza en niños entre 2 y 12 años de edad para tratar infecciones en el vientre, como la apendicitis, la peritonitis (infección del fluido y del revestimiento de los órganos del abdomen), y las infecciones de la vesícula biliar. TAZOCIN se puede utilizar para tratar infecciones bacterianas con recuentos bajos de glóbulos blancos (menor resistencia a infecciones).

En determinadas infecciones graves, su médico puede decidir utilizar TAZOCIN en combinación con otros antibióticos.

2. ANTES DE USAR TAZOCIN

No use TAZOCIN

- si es alérgico (hipersensible) a la piperacilina o al tazobactam o a cualquiera de los demás componentes de TAZOCIN.
- si es alérgico (hipersensible) a los antibióticos llamados penicilinas, cefalosporinas u otros inhibidores de las betalactamasas, ya que podría ser alérgico a TAZOCIN.

Tenga especial cuidado con TAZOCIN

- si tiene alergias. Si tiene varias alergias, asegúrese de decírselo a su médico u otro profesional sanitario antes de recibir este producto.
- si padecía diarrea antes del tratamiento o si la empieza a tener durante o después del tratamiento. En este caso, asegúrese de decírselo inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario. No tome ningún medicamento para la diarrea sin consultar antes con su médico.
- si tiene los niveles de potasio en sangre bajos. Es posible que su médico quiera examinarle los riñones antes de recibir este medicamento y podría realizarle análisis de sangre periódicos durante el tratamiento.
- si tiene problemas de riñón o de hígado, o si recibe hemodiálisis. Es posible que su médico quiera examinarle los riñones antes de recibir este medicamento y podría realizarle análisis de sangre periódicos durante el tratamiento.
- si está utilizando determinados medicamentos (llamados anticoagulantes) para evitar el exceso de coagulación de la sangre (ver también **Uso de otros medicamentos** en este prospecto) o si presenta una hemorragia inesperada durante el tratamiento. En este caso, debe informar inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario.
- si presenta convulsiones durante el tratamiento. En este caso, debe informar inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario.
- si piensa que le ha aparecido una infección nueva o le ha empeorado la infección. En este caso, debe informar inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario.

Niños menores de 2 años

No se recomienda utilizar piperacilina / tazobactam en niños menores de 2 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden tener interacciones con la piperacilina o el tazobactam.

Estos incluyen:

- un medicamento para la gota (probenecid). Este producto puede aumentar el tiempo que tardan la piperacilina y el tazobactam en eliminarse del organismo.
- medicamentos que se utilizan para diluir la sangre o para tratar los coágulos de sangre (por ejemplo, heparina, warfarina o ácido acetilsalicílico).
- medicamentos que se utilizan para relajar los músculos durante la cirugía. Informe a su médico si se va a someter a una anestesia general.
- metotrexato (un medicamento que se utiliza para el tratamiento del cáncer, la artritis o la psoriasis). La piperacilina y el tazobactam pueden aumentar el tiempo que tarda el metotrexato en eliminarse del organismo.
- medicamentos que disminuyen el nivel de potasio en la sangre (por ejemplo, pastillas para orinar o algunos medicamentos para el cáncer).
- Medicamentos que contengan otros antibióticos como tobramicina o gentamicina. Informe a su médico si tiene problemas renales.

Efectos sobre los análisis de laboratorio

Si tiene que proporcionar una muestra de sangre u orina, dígame al médico o al personal de laboratorio que está usando TAZOCIN.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que puede estar embarazada o está intentando quedarse embarazada, dígaselo a su médico u otro profesional sanitario antes de recibir este producto. Su médico decidirá si TAZOCIN es adecuado para usted.

La piperacilina y el tazobactam pueden pasar al niño en el útero o a través de la leche materna. Si está amamantando a un niño, su médico decidirá si TAZOCIN es adecuado para usted.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que el uso de TAZOCIN influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de TAZOCIN

TAZOCIN 2 g/0,25 g contiene 5,58 mmol (128 mg) de sodio.

TAZOCIN 4 g/0,5 g contiene 11,16 mmol (256 mg) de sodio.

Si está siguiendo una dieta con control de sodio, debe tener esto en cuenta.

3. CÓMO USAR TAZOCIN

Su médico u otro profesional sanitario le administrará este medicamento mediante perfusión intravenosa (en una vena con un gotero durante 30 minutos). La dosis de medicamento que se le administre depende de la enfermedad por la que se le trata, de su edad y de si tiene o no problemas de riñón.

Adultos y adolescentes de 12 años o más

La dosis habitual es de 4 g/0,5 g de piperacilina/tazobactam administrada cada 6-8 horas a través de una vena (directamente en la circulación sanguínea).

Niños de 2 a 12 años de edad

La dosis habitual para niños con infecciones abdominales es de 100 mg/12,5 mg/kg de peso corporal de piperacilina/tazobactam administrada cada 8 horas a través de una vena (directamente en la circulación sanguínea). La dosis habitual para niños con cifras bajas de glóbulos blancos es de 80 mg/10 mg/kg de peso corporal de piperacilina/tazobactam administrada cada 6 horas a través de una vena (directamente en la circulación sanguínea).

Su médico calculará la dosis en función del peso del niño, pero la dosis diaria no superará 4 g/0,5 g de TAZOCIN.

Se le administrará TAZOCIN hasta que los signos de infección hayan desaparecido por completo (de 5 a 14 días).

Pacientes con problemas renales

Puede ser necesario que su médico le reduzca la dosis de TAZOCIN o la frecuencia de administración. También es posible que su médico desee realizarle unos análisis de sangre para asegurarse de que recibe la dosis adecuada del tratamiento, especialmente si tiene que utilizar este medicamento durante mucho tiempo.

Si usa más TAZOCIN del que debiera

Como un médico u otro profesional sanitario le va a administrar Tazocin, es poco probable que reciba una dosis equivocada. Sin embargo, si sufre efectos adversos, como convulsiones, o piensa que le han administrado demasiado medicamento, dígaselo a su médico inmediatamente.

Si olvidó usar TAZOCIN

Si piensa que no le han administrado una dosis de Tazocin, dígaselo inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, TAZOCIN puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Los efectos secundarios graves de Tazocin son:

- hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo
- Falta de aire, silbidos o dificultad al respirar
- Erupción grave, picor o urticaria en la piel
- coloración amarillenta de los ojos y la piel
- daño de células sanguíneas (los síntomas incluyen: falta de aire cuando no lo espera, orina de color rojo o marrón, hemorragias nasales, moretones)

Si usted experimenta alguno de los efectos descritos anteriormente, acuda a un médico rápidamente. Para conocer la frecuencia de estas reacciones ver más abajo.

Los posibles efectos adversos se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías:

- frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
- raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes

Efectos adversos frecuentes:

- diarrea, vómitos, náuseas
- erupciones en la piel

Efectos adversos poco frecuentes:

- aftas (úlceras en la boca)
- disminución (anormal) de glóbulos blancos (leucopenia, neutropenia) y plaquetas (trombocitopenia)
- reacción alérgica
- dolor de cabeza, somnolencia
- bajada de la presión arterial, inflamación de las venas (dolor al tocar o enrojecimiento de la zona afectada)
- ictericia (color amarillo en la piel o en el blanco de los ojos), inflamación de la mucosa que recubre la boca, estreñimiento, molestias abdominales, dolor de estómago
- aumento en la sangre de ciertas enzimas (aumento de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa)
- picor, urticaria
- aumento en la sangre de un producto del metabolismo de los músculos (aumento de la creatinina sanguínea)
- fiebre, reacción en el lugar de inyección
- infección por levaduras (sobreinfección por candidas)

Efectos adversos raros:

- disminución (anormal) de los glóbulos rojos o de la hemoglobina (pigmento de la sangre), disminución (anormal) de los glóbulos rojos debido a su destrucción prematura (anemia hemolítica), pequeñas manchas rojas en la piel (púrpura), hemorragia nasal (epistaxis) y prolongación del tiempo de hemorragia, aumento (anormal) de un tipo específico de glóbulos blancos (eosinofilia)
- reacción alérgica grave (reacción anafilácticas/anafilactoide, incluido el shock)
- enrojecimiento de la piel
- determinada infección del colon (colitis pseudomembranosa), dolor abdominal

- inflamación del hígado (hepatitis), aumento de un producto de la descomposición de los pigmentos de la sangre (bilirrubina), aumento en la sangre de ciertas enzimas (aumento en la sangre de la fosfatasa alcalina, aumento de la gammaglutamiltransferasa)
- reacciones en la piel con enrojecimiento y formación de lesiones cutáneas (exantema, eritema multiforme), reacciones en la piel con ampollas (dermatitis ampollosa)
- dolor de articulaciones y músculos
- mala función del riñón y problemas de riñón
- escalofríos intensos/rigidez

Efectos adversos muy raros:

- disminución intensa de un tipo de glóbulos blancos (agranulocitosis), disminución intensa de los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas (pancitopenia)
- prolongación del tiempo de formación de los coágulos sanguíneos (prolongación del tiempo de tromboplastina parcial, prolongación del tiempo de protrombina), alteración de un análisis de sangre (prueba de Coombs directa positiva), aumento de las plaquetas (trombocitosis)
- disminución de potasio en la sangre (hipopotasemia), disminución del azúcar en la sangre (hipoglucemia), disminución de la proteína albúmina en la sangre, disminución de las proteínas totales en la sangre
- desprendimiento de la capa superior de la piel por todo el cuerpo (necrólisis epidérmica tóxica), reacción alérgica grave en todo el organismo con erupciones en la piel y en las mucosas y diversas lesiones en la piel (síndrome de Stevens-Johnson)
- aumento del nitrógeno ureico sanguíneo

En los pacientes con fibrosis quística, el tratamiento con piperacilina se ha asociado a un aumento de la incidencia de fiebre y erupciones en la piel.

5. CONSERVACIÓN DE TAZOCIN

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice TAZOCIN después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el vial después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir: No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para un solo uso únicamente. Desechar cualquier solución no utilizada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TAZOCIN

- Los principios activos son piperacilina y tazobactam.
Cada vial contiene 2 g de piperacilina (como sal sódica) y 0,25 g de tazobactam (como sal sódica).
Cada vial contiene 4 g de piperacilina (como sal sódica) y 0,5 g de tazobactam (como sal sódica).
- Los demás componentes son ácido cítrico monohidrato y edetato disódico (EDTA).

Aspecto del producto y contenido del envase

TAZOCIN 2 g/0,25 g es un polvo de color blanco o blanquecino que se suministra en un vial.
Los envases contienen 1, 5, 10, 12 ó 25 viales.

TAZOCIN 4 g/0,5 g es un polvo de color blanco o blanquecino que se suministra en un vial.
Los envases contienen 1, 5, 10, 12 ó 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Responsable de la fabricación:

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<tel>

<fax>

<e-mail>

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web:

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso

TAZOCIN se administrará mediante perfusión intravenosa (gotero durante 30 minutos).

Vía intravenosa

Debe reconstituirse cada vial con el volumen de disolvente que se muestra en la tabla siguiente, mediante el uso de uno de los disolventes compatibles para su reconstitución. Agitar con movimientos rotatorios hasta que se disuelva. Si se agita de manera constante, se suele reconstituir en un plazo de 5 a 10 minutos (véanse los detalles de manipulación más adelante).

Contenido del vial	Volumen de disolvente* que debe añadirse al vial
2 g /0,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g /0,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam)	20 ml

* Disolventes compatibles para reconstitución:

- Solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml)
- Agua estéril para preparaciones inyectables⁽¹⁾
- Glucosa al 5%

(1) El volumen máximo recomendado de agua estéril para preparaciones inyectables por dosis es de 50 ml.

Las soluciones reconstituidas deben extraerse del vial con una jeringa. Después de la reconstitución del modo indicado, el contenido del vial extraído con una jeringa proporcionará la cantidad nominal de piperacilina y tazobactam.

Las soluciones reconstituidas pueden diluirse posteriormente hasta el volumen deseado (por ejemplo, de 50 ml a 150 ml) con uno de los siguientes disolventes compatibles:

- Solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml)
- Glucosa al 5%
- Dextrano al 6% en cloruro sódico al 0,9%
- Ringer lactato inyectable (solución de lactato sódico compuesta)
- Solución de Hartmann
- Ringer acetato
- Ringer acetato/malato

Incompatibilidades

Siempre que se utilice TAZOCIN simultáneamente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), estos deberán administrarse por separado. La mezcla de antibióticos betalactámicos con aminoglucósidos *in vitro* puede dar lugar a una inactivación sustancial del aminoglucósido. Sin embargo, se determinó que la amikacina y la gentamicina son compatibles con TAZOCIN *in vitro* en ciertos disolventes a determinadas concentraciones (ver **Coadministración de TAZOCIN con aminoglucósidos** más adelante).

TAZOCIN no debe mezclarse con otras sustancias en una jeringa o frasco para perfusión, ya que no se ha establecido su compatibilidad.

Por causas de inestabilidad química, TAZOCIN no debe utilizarse con soluciones que solamente contengan bicarbonato sódico.

TAZOCIN es compatible con solución de Ringer lactato (solución de cloruro sódico compuesta) y para coadministración a través de un equipo en Y.

TAZOCIN no debe añadirse a hemoderivados o a hidrolizados de albúmina.

Coadministración de TAZOCIN con aminoglucósidos

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por los antibióticos betalactámicos, se recomienda administrar por separado TAZOCIN y el aminoglucósido. Si está indicado el tratamiento concomitante con aminoglucósidos, TAZOCIN y el aminoglucósido deben reconstituirse y diluirse por separado.

En las circunstancias en las que se recomienda la coadministración, TAZOCIN solamente es compatible para la coadministración simultánea mediante un equipo en Y para perfusión con los siguientes aminoglucósidos y en las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	Dosis de <TAZOCIN (véase el Anexo I)>	Volumen de disolvente de TAZOCIN (ml)	Intervalo de concentración del aminoglucósido * (mg/ml)	Disolventes aceptables
Amikacina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%
Gentamicina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%

* La dosis del aminoglucósido debe basarse en el peso del paciente, el estado de la infección (grave o potencialmente mortal) y la función renal (aclaramiento de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de TAZOCIN con otros aminoglucósidos. Solamente se ha demostrado que son compatibles para la coadministración a través de un equipo en Y para perfusión amikacina y gentamicina a los intervalos de concentración y con los disolventes indicados, con la dosis de TAZOCIN que se enumeran en la tabla anterior. La coadministración simultánea a través de un equipo en Y de una manera distinta de la señalada podría provocar la inactivación del aminoglucósido por TAZOCIN.